

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

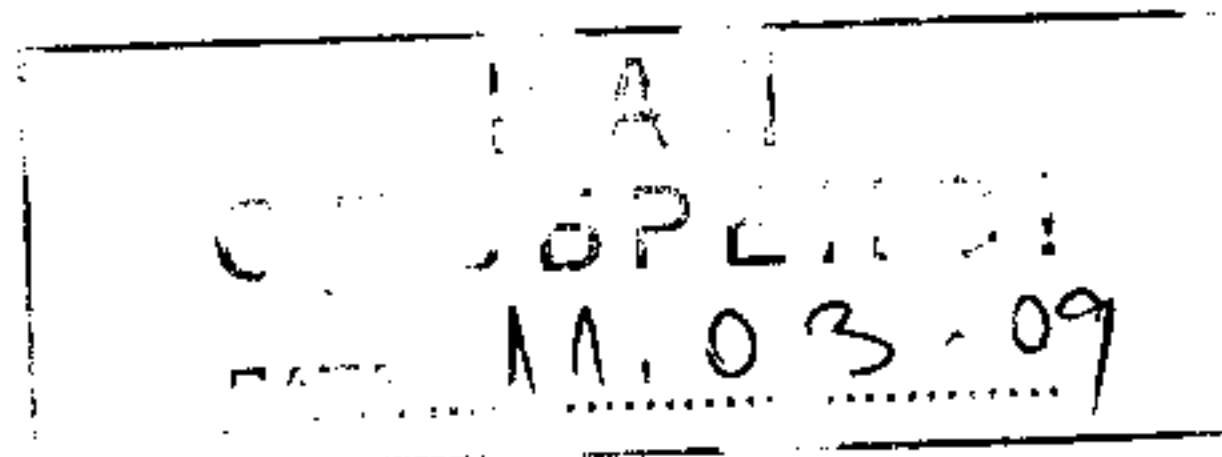
Ramigamma 2,5 / 5 / 10 mg tablets
Рамигамма 2,5 / 5 / 10 mg таблетки

1.0 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ramigamma 2,5 mg tablets
Рамигамма 2,5 mg таблетки

Ramigamma 5 mg tablets
Рамигамма 5 mg таблетки

Ramigamma 10 mg tablets
Рамигамма 10 mg таблетки



2.0 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2,5 mg:

Една таблетка съдържа 2,5 mg рамиприл (*ramipril*)

5 mg:

Една таблетка съдържа 5 mg рамиприл (*ramipril*)

10 mg:

Една таблетка съдържа 10 mg рамиприл (*ramipril*)

2,5 mg:

Помощно вещество: лактоза монохидрат 155,0 mg

5 mg:

Помощно вещество: лактоза монохидрат 94,0 mg

10 mg:

Помощно вещество: лактоза монохидрат 193,2 mg

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3.0 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки.

2,5 mg:

Жълти, с форма на капсула, необвити, плоски таблетки, 10.0 x 5.0 mm, с делителна черта от едната страна, и с маркировка „R2”.

5 mg:

Розови, с форма на капсула, необвити, плоски таблетки, 8.8 x 4.4 mm, с делителна черта от едната страна, и с маркировка „R3”.

10 mg:

Бели до бели с жълт или сив оттенък, с форма на капсула, необвити, плоски таблетки, 10.0 x 5.5 mm, с делителна черта от едната страна, и с маркировка „R4”.



4.0 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лека до умерена есенциална хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Препоръчителната начална доза при пациенти, които не приемат диуретици и не страдат от конгестивна сърдечна недостатъчност, е:

1,25 до 2,5 mg рамиприл веднъж дневно.

Ако е необходимо, дозата може да се увеличава постепенно през интервал от 2-3 седмици. При доза от 1,25 mg се получава само минимално терапевтично повлияване при малко на брой пациенти.

Поддържаща доза

Обичайната поддържаща доза е 2,5 - 5 mg дневно. Максималната дневна доза е 10 mg. При недостатъчно повлияване на пациента от дневна доза 5 - 10 mg се препоръчва подходяща комбинация с други антихипертензивни лекарствени продукти, като например несъхраняващи калия диуретици или калциеви антагонисти.

Симптоматична хипотония

Наблюдавана е симптоматична хипотония след лечение с АСЕ-инхибитори при пациенти с хипертония, които страдат от конгестивна сърдечна недостатъчност, със или без съпътстваща бъбречна недостатъчност. При тази група пациенти трябва да се започне с доза 1,25 mg по време на хоспитализацията и да се провежда често медицинско наблюдение.

Дозироване при бъбречно увреждане

При пациенти с умерено нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс по-малък от 60 ml/min), началната доза е 1,25 mg рамиприл сутрин. Като правило, поддържащата доза е 2,5 mg рамиприл дневно. Максималната доза от 5 mg рамиприл дневно не трябва да се надвишава.

Дозироване при чернодробно увреждане

За пациенти с чернодробно увреждане виж точка 4.4.

За да се сведе до минимум възможността за симптоматична хипотония при пациенти, лекувани с високи дози диуретици, дозата на диуретика трябва да се намали преди лечението с рамиприл; като алтернатива може да се обмисли спирането на диуретика за най-малко 2 до 3 дни (в зависимост от продължителността на диуретичния ефект). Обичайната начална доза при пациенти, които приемат диуретици, е 1,25 mg.

При пациенти, чийто водно-солеви баланс не е възстановен, в случай на тежка хипертония, както и при пациенти, при които хипотоничната реакция представлява конкретен риск (например стеноза на коронарен съд или на кръвоносните съдове, кръвоснабдяващи мозъка) трябва да се помисли за намалена начална доза от 1,25 mg.

Пациенти в напреднала възраст

Трябва да се внимава при пациенти в напреднала възраст, които имат конгестивна сърдечна недостатъчност или бъбречно или чернодробно увреждане, присъединяващо едновременно и диуретици. Дозата трябва да се титрира в съответствие с необходимостта от контрол на кръвното налягане.



Деца

Рамигамма не се препоръчва за деца поради липса на данни за безопасността и ефективността.

Таблетките трябва да се приемат с достатъчно течност. Доколкото може да се оцени, приемането на храна не влияе на абсорбцията на рамиприл. Следователно, таблетките могат да се приемат или с храната, или между храненията.

4.3 Противопоказания

Рамигамма е противопоказан в случай на:

- Свръхчувствителност към рамиприл, към други АСЕ-инхибитори или към някое от помощните вещества;
- Анамнеза за ангиоедем;
- Вроден или идиопатичен ангиоедем;
- Втори и трети триместър от бременността;
- Хемодинамично значима стеноза на бъбречните артерии (двустранна или едностранна при пациенти с единствен бъбрек);
- Пациенти с хипотония или хемодинамично нестабилни пациенти;
- Хемодинамично значима стеноза на аортата или митралната клапа или обструкция на изходния кръвоток.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Симптоматична хипотония

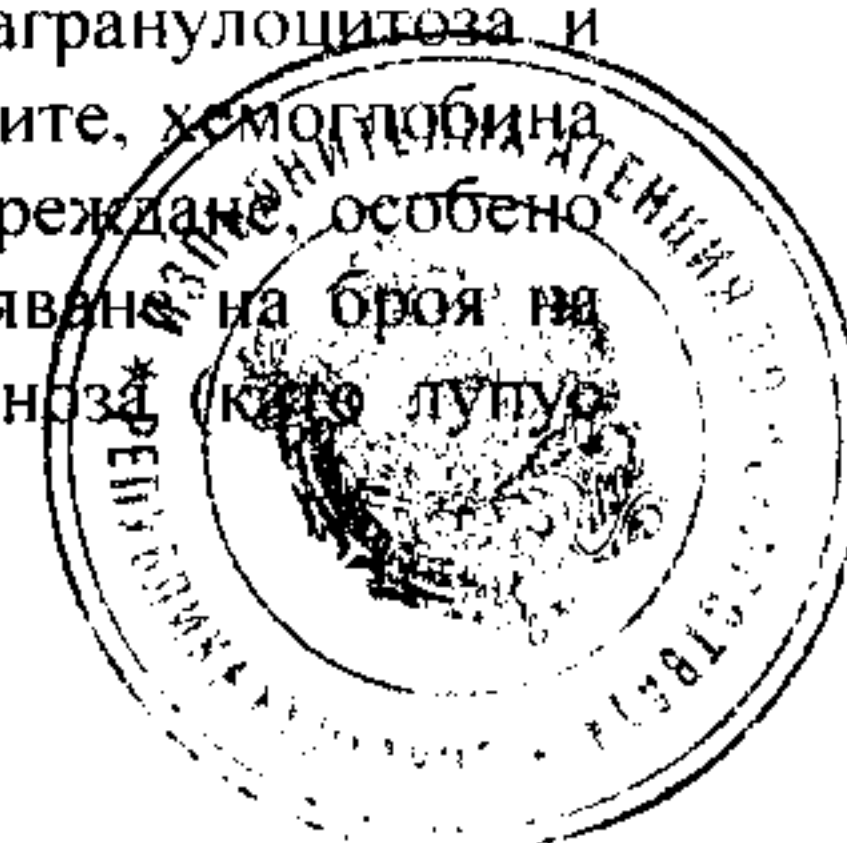
Рядко се наблюдава симптоматична хипотония при пациенти с неусложнена хипертония. При пациенти с хипертония, които приемат рамиприл, има по-голяма вероятност да се появи хипотония, ако пациентът има обемен дефицит, например вследствие на терапия с диуретици, диета с ограничаване на солта, диализа, диария или повръщане, или има тежка ренин-зависима хипертония (вж. точка 4.5 и точка 4.8). При пациенти със сърдечна недостатъчност, със или без придружаваща бъбречна недостатъчност, е наблюдавана симптоматична хипотония. Това е по-вероятно да се случи при пациентите с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, както личи от употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или нарушена бъбречна функция. При пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония трябва внимателно да се следи началото на терапията и корекцията на дозата. Подобни съображения важат и за пациенти с исхемична болест на сърцето или цереброваскуларна болест, при които рязкото спадане на кръвното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или до мозъчно-съдов инцидент.

Преходната хипотонична реакция не е противопоказание за по-нататъшно приложение. Това е възможно обикновено без затруднения, след като кръвното налягане се е повишило след увеличаване на кръвния обем.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, може да възникне допълнително намаляване на системното кръвно налягане при прием на рамиприл. Този ефект се очаква и обикновено не е причина за прекъсване на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да се наложи намаляване на дозата или спиране на употребата на рамиприл.

Агранулоцитоза и депресия на костния мозък

При пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори рядко се наблюдават агранулоцитоза и депресия на костния мозък, както и намаляване на броя на еритроцитите, хемоглобина и тромбоцитите. Това явление е по-често при пациенти с бъбречно увреждане, особено ако страдат от колагеноза. Трябва да се предвиди редовно проследяване на броя на левкоцитите и нивото на белтъка в урината при пациенти с колагеноза (като лупус).



еритематозус и склеродермия), особено ако те са свързани с нарушена бъбречна функция и съпътстваща терапия, и по-конкретно с кортикостероиди и антиметаболитни средства. При пациентите, които приемат алопуринол, имуносупресивни лекарства и други вещества, които могат да променят кръвната картина, също има повишен риск от поява на различни промени в кръвната картина.

Хипотония при остър инфаркт на миокарда

Не трябва да се започва лечение с рамиприл при пациенти с остър инфаркт на миокарда, при които има риск от по-нататъшно сериозно влошаване на хемодинамиката след лечение с вазодилататор. Това са пациенти със систолично кръвно налягане ≤ 100 mm Hg или пациенти с кардиогенен шок. През първите 3 дни след инфаркта дозата трябва да се намали, ако систоличното кръвно налягане е ≤ 120 mm Hg. Поддържащата доза трябва да се намали на 5 mg или временно на 2,5 mg, ако систоличното кръвно налягане е ≤ 100 mm Hg. Ако хипотонията продължава (систолично кръвно налягане е < 90 mm Hg за повече от 1 час), приемът на рамиприл трябва да се спре.

Стеноза на аортата и митралната клапа / хипертрофична кардиомиопатия

Както и другите АСЕ-инхибитори, рамиприл трябва да се използва внимателно при пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на изходния кръвоток на лявата камера, като стеноза на аортата и хипертрофична кардиомиопатия. В хемодинамично значими случаи рамиприл не трябва да се прилага.

Бъбречно увреждане

Оценката на пациентите трябва да включва оценка на бъбречната функция преди и по време на лечението. В случаи на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 0.83 ml/s (50 ml/min)), началната доза трябва да се коригира според креатининовия клирънс на пациента (виж точка 4.2 „Дозирание при бъбречно увреждане“) и след това като функция на повлияването на пациента от лечението. При тези пациенти рутинното проследяване на калия и креатинина е част от нормалната медицинска практика. Ако се диагностицира рано, такова увреждане на бъбречната функция е обратимо при спиране на терапията.

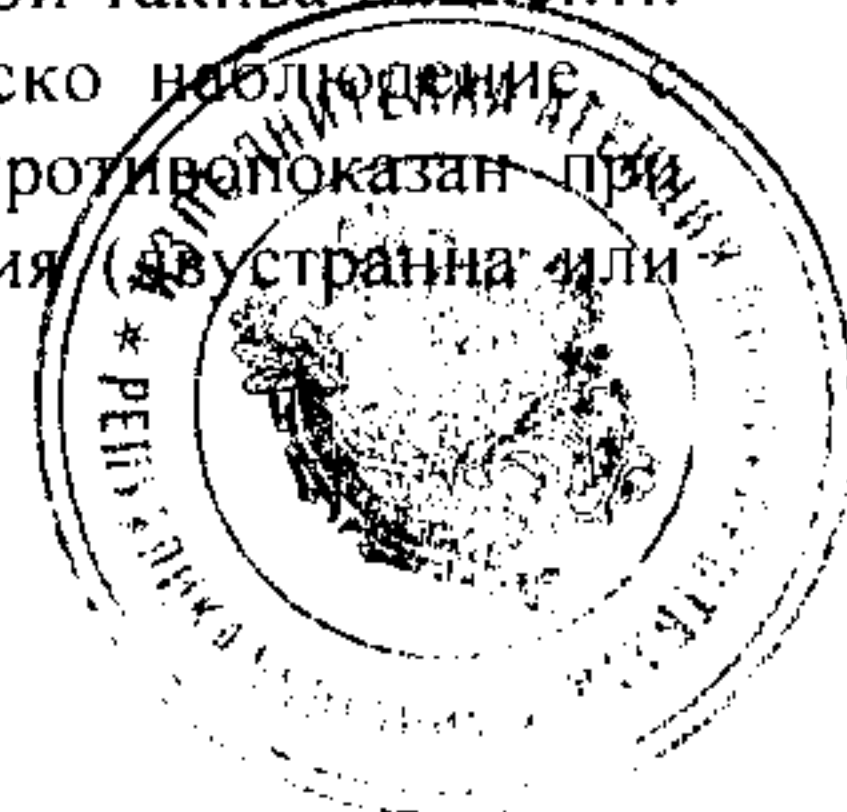
При някои пациенти с хипертония, без изявено преди това бъбречно заболяване, може да се развие незначително и обикновено преходно увеличаване на азота в кръвната урея и серумния креатинин, когато се прилага рамиприл, по-специално едновременно с диуретик. Може да е необходимо намаляване на дозата на рамиприл и/или спиране на диуретика.

Сърдечна недостатъчност

При пациенти със сърдечна недостатъчност, хипотонията след започването на терапията с АСЕ-инхибитори може да доведе до по-нататъшно увреждане на бъбречната функция. В такива случаи се съобщава за остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима. Ако се диагностицира рано, такова увреждане на бъбречната функция е обратимо при спиране на терапията.

Стеноза на бъбречната артерия

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на артерията към единствен бъбрек, които са били лекувани с АСЕ-инхибитори, е наблюдавано увеличение на кръвната урея и серумния креатинин, което обикновено е обратимо при спиране на терапията. Това е по-вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако освен това е налице и бъбречно-съдова хипотония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При такива пациенти лечението трябва да се провежда при непосредствено медицинско наблюдение, ниски дози и внимателно титриране на дозата. Продуктът е противопоказан при пациенти с хемодинамично значима стеноза на бъбречната артерия (двустранна или



едностранна при пациенти с единствен функциониращ бъбрек). Вж. точка 4.3 „Противопоказания”.

Тъй като лечението с диуретици може да е фактор, който допринася за развитие на горепосочените усложнения, приемът им трябва да се спре и по време на първите няколко седмици от лечението с рамиприл трябва да се наблюдава бъбречната функция.

Остър инфаркт на миокарда

При остър инфаркт на миокарда лечението с рамиприл не трябва да започва при доказателства за бъбречна дисфункция, определена като концентрация на серумния креатинин $> 177 \mu\text{mol/l}$ и/или протеинурия $> 500 \text{ mg}/24 \text{ часа}$. Ако се развие бъбречна дисфункция по време на лечението с рамиприл (концентрация на серумния креатинин $> 265 \mu\text{mol/l}$ или удвояване на стойността от преди лечението), лекарят трябва да обмисли спиране на употребата на рамиприл.

Първичен хипералдостеронизъм

Пациенти, страдащи от първичен хипералдостеронизъм обикновено не се повлияват от антихипертензивни средства, чийто начин на действие се дължи на потискане на системата ренин-ангиотензин.

Бъбречна трансплантация

Няма опит при прилагането на рамиприл при пациенти, които наскоро са били подложени на бъбречна трансплантация. Следователно лечение с рамиприл не се препоръчва.

Десенсублизация

Съобщава се за животозастрашаващи, анафилактични реакции на свръхчувствителност, които в някои случаи се усложняват до анафилактичен шок, по време на хемодиализа или хемофилтрация (с полиакрилонитрилни мембрани, като например AN69): Подобни реакции са наблюдавани при LDL-афереза, както и при десенсублизираща терапия.

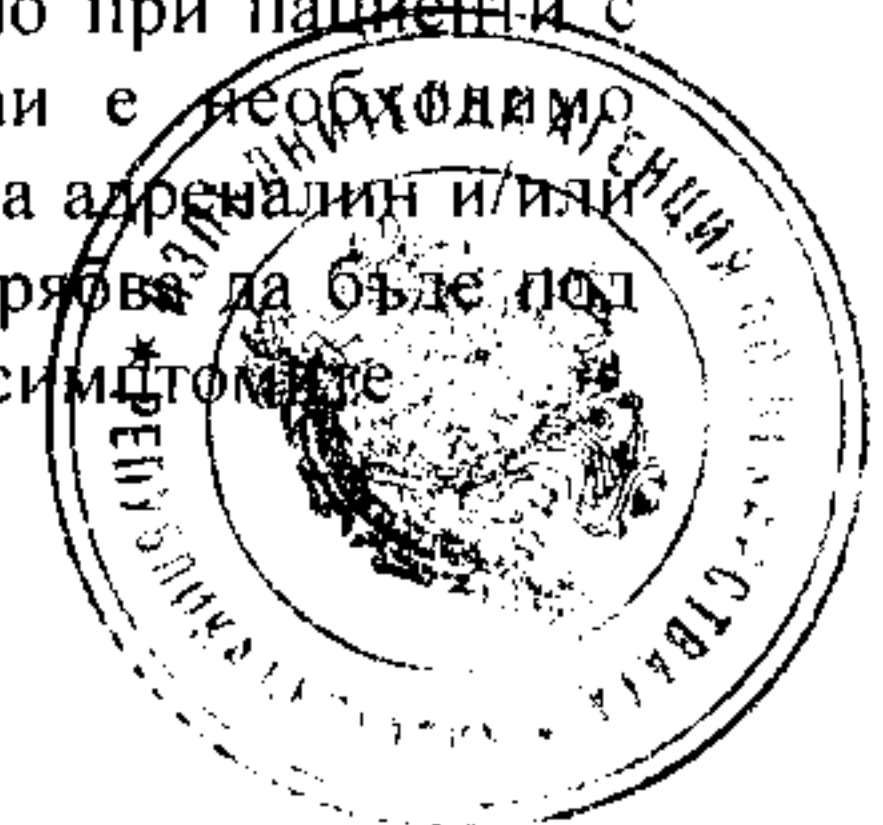
При пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори по време на десенсублизираща терапия (например *hymenoptera venom*), са се проявявали анафилactoидни реакции. При същите пациенти тези реакции са избегнати чрез временно прекъсване на терапията с АСЕ-инхибитори, но те се появяват отново при непреднамерено повторно прилагане на АСЕ-инхибитора.

Свръхчувствителност/ангиоедем

Ангиоедем, появяващ се по време на лечението с АСЕ-инхибитор, налага незабавно спиране на терапията. Съобщава се за ангиоедем на главата, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори.

Интензивното лечение на животозастрашаващ ангиоедем включва незабавно прилагане на адреналин (подкожно или бавна интравенозна инжекция) с едновременно проследяване на ЕКГ и кръвното налягане. Тези пациенти трябва да се хоспитализират и наблюдават поне 12 - 24 часа и трябва да се изпишат, когато симптомите отшумят напълно.

Много рядко се съобщава за смъртни случаи поради ангиоедем, свързан с едем на ларинкса или едем на езика. При едем, който включва езика, глотиса и/или ларинкса може да се получи обструкция на дихателните пътища, особено при пациенти с анамнеза за операция на дихателните пътища. В такива случаи е необходимо незабавно да се приложи спешна терапия. Това включва прилагане на адреналин и/или поддържане на проходимостта на дихателните пътища. Пациентът трябва да бъде под внимателно медицинско наблюдение до пълно и трайно изчезване на симптомите.



При АСЕ-инхибиторите има по-висок риск от развитие на ангиоедем при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожите пациенти

При пациенти с анамнеза за ангиоедем, несвързан с терапия с АСЕ-инхибитори, може да има увеличен риск от ангиоедем, докато приемат АСЕ-инхибитор. (вж. точка 4.3).

Интестинален ангиоедем

Съобщава се за интестинален ангиоедем по време на лечението с АСЕ-инхибитори. Тези пациенти имат коремна болка (със или без гадене и повръщане); в някои случаи може да има и ангиоедем на лицето. Симптомите на интестинален ангиоедем изчезват след спиране на терапията с АСЕ-инхибитор.

Пациенти с хиперстмулирана система ренин-ангиотензин

Необходимо е специално внимание при лечението на пациенти, чиято система ренин-ангиотензин е хиперстмулирана. При тези пациенти има риск от остро силно изразено спадане на кръвното налягане и силно влошаване на бъбречната функция поради инхибирането на АСЕ, особено ако за първи път се прилага АСЕ-инхибитор, ако едновременно се прилага диуретик, или ако дозата се увеличава за първи път. Началното приложение и началното повишаване на дозата трябва да са придружени от внимателно проследяване на кръвното налягане до момент, в който не се очаква по-нататъшно силно спадане на кръвното налягане.

Значително активиране на системата ренин-ангиотензин може да се очаква, например:

- при пациенти с тежка или особено със злокачествена хипертония. Началната фаза на лечение изисква специално медицинско наблюдение.
- при пациенти със сърдечна недостатъчност, особено ако тя е тежка или лекувана с други вещества, които имат антихипертензивен потенциал. При тежка сърдечна недостатъчност началната фаза на лечение изисква специално медицинско наблюдение.
- при пациенти, лекувани преди това с диуретици. Ако не е възможно да се спре лечението или да се намали дозата, началният период на лечение изисква специално медицинско наблюдение.
- при пациенти с недостиг на течности или соли, или такива, при които може да се развие такъв недостиг (като резултат от недостатъчно приемане на течности или соли, или като резултат например от диария, повръщане или прекомерно изпотяване, в случаи, в които заместването на солите и течностите е неадекватно).

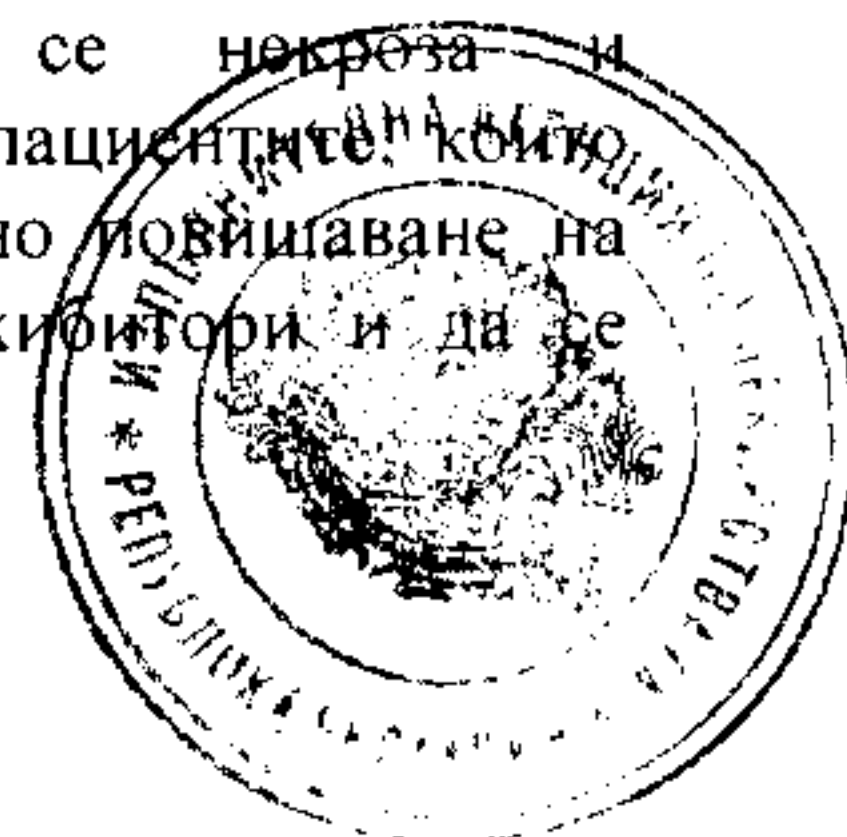
По принцип се препоръчва коригиране на дехидратацията, хиповолемията или недостигът на соли преди започване на лечението.

Чернодробно заболяване

При пациенти с намалена чернодробна функция повлияването от лечението с рамиприл може или да се усили, или да отслабне. Освен това, системата ренин-ангиотензин може значително да се активира при пациенти с тежка чернодробна цироза с едем и/или асцит. Затова при лечението на тези пациенти трябва да се обърне голямо внимание.

Чернодробна недостатъчност

Рядко АСЕ-инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница или хепатит и прогресира до внезапно и бързоразвиваща се некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. При пациентите, които приемат АСЕ-инхибитори и които развиват жълтеница или изразено повишаване на чернодробните ензими, трябва да се спре употребата на АСЕ-инхибитори и да се проведе подходящо медицинско проследяване.



При пациенти с чернодробно увреждане може да има проблеми при образуването на активния метаболит рамиприлат. Няма достатъчно опит, за да се дадат определени препоръки относно дозирането.

Пациенти със специален риск от силно изразено спадане на кръвното налягане

При пациенти, при които има особен риск от нежелано силно изразено спадане на кръвното налягане (например пациенти с хемодинамично значима стеноза на коронарните артерии или на кръвоносните съдове, снабдяващи мозъка), началният период на лечение изисква специално медицинско наблюдение.

Раса

Както и другите АСЕ-инхибитори, рамиприл може да е по-малко ефективен при намаляване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи пациенти, което вероятно се дължи на по-голямата честота на състоянията с понижен ренин при чернокожата популация с хипертония.

Кашлица

Има съобщения за кашлица, свързана с лечението с АСЕ-инхибитори. Характерно за кашлицата е, че тя е непродуктивна, продължителна и изчезва след преустановяване на лечението. Кашлицата, предизвикана от АСЕ-инхибитор, трябва да се счита като част от диференциалната диагноза на кашлица.

Хирургия/анестезия

По време на големи хирургични интервенции или по време на анестезия с медикаменти, които предизвикват хипотония, рамиприл може да блокира вторичното образуване на ангиотензин II в отговор на компенсаторното освобождаване на ренин. Хипотония, за която се счита, че е настъпила по този механизъм, може да се коригира с увеличаване на обема.

Хиперкалиемия

При някои пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, е наблюдавано повишение на серумните нива на калия. Пациентите, при които има риск от развитие на хиперкалиемия включват тези с бъбречна недостатъчност, захарен диабет или пациенти, които едновременно приемат калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или съдържащи калий заместители на готварска сол; или тези пациенти, приемащи други лекарства, които се свързват с повишение на серумното ниво на калия (например хепарин). Ако все пак едновременното лечение с гореспоменатите вещества се сметне за подходящо, се препоръчва редовно да се следят серумните нива на калия (вж. точка 4.5).

Пациенти с диабет

При пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни лекарства или инсулин, нивата на кръвната захар трябва да се следят внимателно през първия месец от лечението с АСЕ-инхибитор (виж точка 4.5).

Литий

Не трябва да се използва в комбинация с литий (виж точка 4.5).

Пациенти в напреднала възраст

Някои пациенти в напреднала възраст могат да се повлияят изключително силно от АСЕ-инхибиторите. В началото на лечението трябва да се следи бъбречната функция.

Деца



Не са провеждани изпитвания за рамиприл при деца и поради това той не се препоръчва за употреба в тази възрастова група.

Ramigamma съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки вродени проблеми, като непоносимост към лактоза, дефицит на Lapp-лактаза или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Трябва да се вземат предвид следните форми на взаимодействие с други вещества и лекарствени продукти, когато те се използват едновременно с рамиприл.

Не се препоръчва съвместната употреба със следните продукти:

Хемодиализа или хемофилтрация с високопропускливи мембрани, виж точка 4.4 “Десенсибилизация”.

Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки

Може да се очаква адитивен ефект на повишаване на калия. Едновременното лечение с калий-съхраняващи диуретици или калиеви соли изисква внимателно проследяване на серумните нива на калия.

Съвместната употреба на следните продукти изисква следните предпазни мерки и определяне на дозата:

Трициклични антидепресанти / антипсихотици / анестетици / наркотични средства / диуретици

Антихипертензивните средства (например диуретици) и другите лекарства с антихипертензивен потенциал (например нитрати, трициклични антидепресанти, анестетици) могат да доведат до по-голямо понижаване на кръвното налягане (относно диуретиците виж също точки 4.4, 4.8 и 4.2). При едновременна употреба с диуретици се препоръчва редовно проследяване.

Хипотензивният ефект може да се намали при прекратяване на лечението с диуретици, увеличаване приема на течности или соли, или започване на лечение с рамиприл с ниски дози.

Вазопресорни симпатикомиметични средства, глицерил тринитрат и нитрати

Едновременното приложение на глицерил тринитрат и други нитрати или други вазодилататори може да увеличи кръвното налягане, намалявайки ефекта от АСЕ-инхибиторите.

Алопуринол, имunosупресори, кортикостероиди, прокаинамид, цитостатици и други средства, които могат да променят кръвната картина

Повишен риск от хематологични реакции (виж точка 4.4).

Литий

При едновременно приложение на литий и АСЕ-инхибитори са наблюдавани обратимо повишаване на серумното ниво на лития и токсичност. Едновременното приложение на тиазидни диуретици може да увеличи риска от литиева интоксикация и да засили вече увеличения риск от литиева интоксикация вследствие на АСЕ-инхибитори. Едновременно приложение на рамиприл и литий не се препоръчва, но ако комбинацията се окаже необходима, трябва внимателно да се проследява серумното ниво на лития (виж точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти



Хроничното приложение на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти може да намали антихипертензивната ефективност на АСЕ-инхибиторите.

Нестероидните противовъзпалителни лекарства и АСЕ-инхибиторите имат адитивен ефект върху повишаването на серумния калий и може да доведат до силно влошаване на бъбречната функция. Този ефект обикновено е обратим. В редки случаи може да се получи остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с увредена бъбречна функция, като например пациенти в напреднала възраст или дехидратирани пациенти.

Антидиабетни лекарствени продукти

АСЕ-инхибиторите могат да понижат инсулиновата резистентност. В изолирани случаи такова намаляване може да доведе до хипогликемични реакции при пациенти, на които се провежда едновременно лечение с антидиабетни лекарствени продукти. Затова се препоръчва често проследяване на кръвната захар в началната фаза на едновременното лечение.

Триметоприм

Едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и триметоприм повишава риска от развитие на хиперкалиемия.

Алкохол

Рамиприл може да засили ефекта на алкохола.

Натриев хлорид

Увеличеното приемане на сол (готварска сол) може да отслаби хипотензивния ефект на рамиприл.

Десенсибилизиращо лечение

Вероятността и тежестта на анафилактичните реакции и анафилактоидните реакции към отрова на насекоми се увеличава при АСЕ-инхибиране.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Рамиприл не трябва да се използва при бременност.

Не е известно дали експозиция, ограничена само до първия триместър, може да увреди фетуса.

Рамиприл не се препоръчва по време на първия триместър от бременността. Когато се планира или потвърди бременност, трябва да се премине на алтернативно лечение, колкото е възможно по-скоро.

Рамиприл е противопоказан през втория и третия триместър от бременността (вж. точка 4.3). Ако се използват през втория и третия триместър от бременността, АСЕ-инхибиторите могат да доведат до увреждане и смърт на фетуса.

При установяване на бременност лечението с рамиприл трябва да се прекрати, тъй като експозицията на майката с АСЕ-инхибитори в средата или края на бременността се свързва с олигохидрамнион и неонатална хипотония с анурия или бъбречна недостатъчност.

В случай на експозиция на рамиприл през втория и третия триместър от бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа.



Децата, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори по време на бременността, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за хипотония, олигурия и хиперкалиемия. Рамиприл преминава през плацентата и се отстранява от неонаталната циркулация чрез перитонеална диализа с някои клинични предимства и теоретично може да се отстрани чрез обменна хемотрансфузия.

Кърмене

Не е известно дали рамиприл преминава в човешката кърма. Рамиприл преминава в млякото на кърмещи плъхове. Не се препоръчва употребата на рамиприл при кърмещи жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Рамигамма може да окаже влияние върху способността за шофиране и работа с машини в лека или умерена степен (например някои симптоми на понижено кръвно налягане, като объркване и замайване).

Това се случва особено в началото на лечението, при смяна на друг лекарствен продукт с рамиприл и ако рамиприл се приема едновременно с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Съобщава се за следните нежелани лекарствени реакции по време на лечението с рамиприл и други АСЕ-инхибитори със следната честота: много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести >1/1 000, <1/100), редки >1/10 000, <1/1 000), много редки (<1/10 000) включително изолирани съобщения.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: намаляване на хемоглобина, намаляване на хематокрита.

Много редки: депресия на костния мозък, анемия, тромбоцитопения, левкопения, арганулоцитоза (виж точка 4.4), хемолитична анемия, лимфаденопатия, аутоимунно заболяване.

Тези промени в кръвната картина се появяват по-често при пациенти с бъбречна недостатъчност и при пациенти с васкулит, като например лупус еритематозус и склеродермия и едновременно приложение на лекарства, които също може да предизвикат промени в кръвната картина (виж точка 4.5 и точка 4.4).

Нарушения на метаболизма и храненето

Много редки: хипоглекимия.

Психиатрични нарушения:

Нечести: промени в настроението.

Редки: психична обърканост.

Нарушения на нервната система :

Чести: замайване, главоболие.

Нечести: парестезия, вертиго, промени във вкуса, смущения в съня.

Сърдечни нарушения:

Нечести: миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент, които са възможни вторично, вследствие рязък спад на артериалното налягане при високорискови пациенти (вж.точка 4.4), палпитации, тахикардия

Съдови нарушения:

Чести: ортостатични ефекти (включително хипотония)

Нечести: Синдром на *Raynaud*



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести: кашлица.

Нечести: ринит, диспнея.

Много редки: бронхоспазъм, синусит, алергичен алвеолит/еозинофилен, пневмония.

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: диария, повръщане.

Нечести: гадене, стомашна болка и лошо храносмилане, анорексия.

Редки: сухота в устата.

Много редки: панкреатит, хепатит (или хепатоцелуларен или холестатичен), жълтеница, интестинален ангионевротичен едем, билиарна цироза.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Нечести: обрив, прурит.

Редки: свръхчувствителност/ангионевротичен едем: ангионевротичен едем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса (вж.точка 4.4), уртикария, алоpecia, псориазис.

Много редки: диафореза, пемфигус, токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе.

Съобщавани са случаи на симптомокомплекс, който може да включва един или повече от следните симптоми: повишена температура, васкулит, миалгия, артралгия/артрит, увеличен титър на ANA, ускорена скорост на утайка на еритроцити (СУЕ), еозинофилия и левкоцитоза, обрив, фотосенсибилизация или други дерматологични прояви.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Чести: бъбречно увреждане.

Редки: уремия, остра бъбречна недостатъчност.

Много редки: олигурия/анурия.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Нечести: импотентност.

Редки: гинекомастия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Нечести: умора, астения.

Изследвания:

Нечести: повишаване на уреята в кръвта, повишаване на серумния креатинин, повишаване на чернодробните ензими, хиперкалиемия.

Редки: повишаване на серумния билирубин, хипонатриемия.

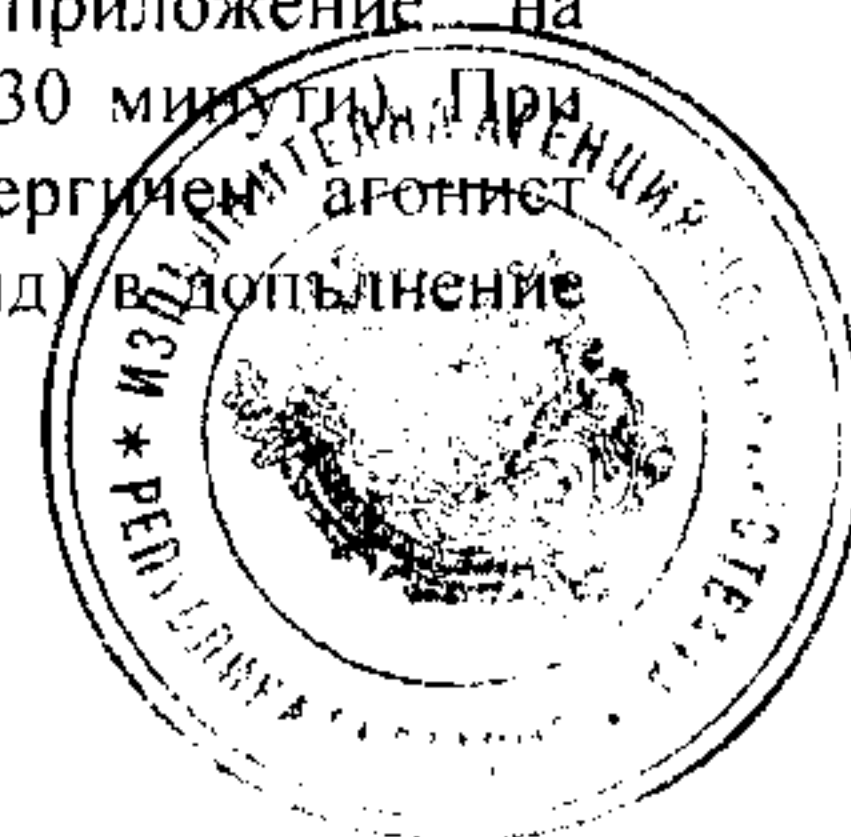
4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация (с изразена хипотония, шок), брадикардия, електролитни смущения и увредена бъбречна функция.

Лечение

Първична детоксикация, например чрез стомашна промивка, приложение на адсорбенти, натриев сулфат; (ако е възможно в рамките на първите 30 минути). При хипотония, трябва да се обмисли приложението на алфа₁-адренергичен агонист (например норадrenalин, допамин) и ангиотензин II (ангиотензинамид) в допълнение към заместването на течности и соли.



Няма опит относно ефективността от засилена диуреза, промени в рН на урината, хемофилтрация или диализа с цел да се ускори елиминирането на рамиприл или рамиприлат.

Ако все пак се обмисля възможността за диализа или хемофилтрация, вижте също и противопоказанията.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ-инхибитори, самостоятелно; АТС код: С09АА05

Рамиприл е пролекарство, което след резорбция в гастро-интестиналния тракт се хидролизира в черния дроб до активния инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитор) рамиприлат, който е мощен дългодействащ АСЕ-инхибитор. Рамиприл предизвиква повишаване на плазмената ренинова активност и понижаване на плазмената концентрация на ангиотензин II и алдостерон. Хемодинамичните ефекти на АСЕ-инхибиторите са резултат на редуцията на ангиотензин II, водещо до дилатация на периферните съдове и намаляване на съдовата резистентност.

Има доказателства, че тъканният АСЕ, особено във васкулатурата, е основния фактор определящ хемодинамичните ефекти, в по-голяма степен, отколкото циркулиращия АСЕ.

АСЕ е идентичен с кининаза II, един от ензимите отговорни за разграждането на брадикинина. Приложението на Рамиприл при хипертоници предизвиква понижаване на артериалното налягане както в изправено, така и в легнало положение на тялото.

Ефектът на понижаване на кръвното налягане започва 1 - 2 часа след приема на продукта, а максимален ефект се отчита 3 - 6 часа след приема на рамиприл таблетки и той продължава поне 24 часа след прилагане на обичайна доза.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение рамиприл се абсорбира в гастро-интестиналния тракт; максимална плазмена концентрация се достига след един час. Максималните плазмени концентрации на активния метаболит, рамиприлат, се достигат след 2 - 4 часа.

Плазмените концентрации на рамиприлат намаляват по многофазов начин. Ефективният полуживот на рамиприлат след многократно приложение на рамиприл е 13 - 17 часа за дози от 5 - 10 mg и подчертано по-дълъг за по-ниски дози: 1,25 - 2,5 mg рамиприл. Тази разлика е свързана с дългата крайна фаза на кривата на плазмената концентрация на рамиприлат, наблюдаваща се при много ниски плазмени концентрации. Тази крайна фаза не зависи от дозата и показва насищания капацитет на ензима за свързване на рамиприлат. След прилагане на рамиприл еднократно дневно в обичайни дози, на четвъртия ден от лечението се постигат стабилни плазмени концентрации на рамиприлат.

Рамиприл се метаболизира почти напълно и се отделя през бъбреците. Освен биоактивния метаболит, рамиприлат, се установяват и други неактивни метаболити, включително дикетопиперазинов естер, дикетопиперазинова киселина и техните конюгати.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Доказано е, че АСЕ-инхибиторите, като клас, са фетотоксични (предизвикват увреждане и/или смърт на фетуса), когато се прилагат през втория и третия триместър



При изпитвания с животни е показано, че рамиприл има ефекти, свързани с неговия фармакологичен клас, тъй като големи дози предизвикват тубуларна дегенерация на бъбреците. Не са наблюдавани тератогенни ефекти. При мишки и зайци фетотоксичността може да съответства на фармакологичния ефект на лекарството. Рамиприл не показва мутагенен ефект и изпитванията за карциногенност не показват отрицателни ефекти.

Проучвания за репродуктивна токсичност провеждани върху плъхове, зайци и маймуни не показват данни за тератогенност. Не са регистрирани отклонения във фертилитета както при мъжки, така и при женски плъхове. Приложението на рамиприл при женски плъхове в периода на бременност и лактация предизвиква бъбречно увреждане (дилатация на реналния пелвис) на плода при дневни дози ≥ 50 mg/kg телесно тегло.

6.0 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидроген карбонат
Лактоза монохидрат
Кроскармелоза натрий
Прежелатинирана скорбяла
Натриев стеарил фумарат
Жълт железен оксид (само таблетки 2.5 и 5 mg)
Червен железен оксид (само таблетки 5 mg)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2,5 mg: 24 месеца
5 mg: 24 месеца
10 mg: 24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява при температура над 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Блистерни опаковки (алуминий/алуминий) и/или полипропиленова (PP) защитена опаковка с изсушаващо средство (десикант) и полиетиленова (PE) капачка.

Видове опаковки: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 и 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
D-71034 Böblingen
Германия



8. **НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

9. **ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

10. **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**
Декември 2008

